

2015年8月25日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

胎生期における脳の形成メカニズムの一端を解明

- 精神神経疾患の病態解明に期待 -

脳内の神経細胞には、基本回路を作る興奮性神経細胞と、それらの活動を調節する抑制性神経細胞の2種類があり、それらが脳内でバランス良く配置され、互いにネットワークを形成することで脳は正しく機能しています。

今回、慶應義塾大学医学部解剖学教室の仲嶋一範教授らの研究チームは、マウスの子宮内胎児の脳で次々に誕生する抑制性神経細胞に遺伝子を導入して光らせることにより、脳深部で生まれた神経細胞が脳内でどのように移動し、脳を形成するかを明らかにしました。さらに、大脳皮質（注1）と扁桃体（注2）という、役割が大きく異なる二つの脳領域の発生において、移動する神経細胞の目的地選択が、特定の分子経路（注3）によるスイッチによって制御されていることを発見しました。

現在、興奮性神経細胞と抑制性神経細胞のバランス異常が、統合失調症、自閉症、てんかん等の精神神経疾患と関連している可能性が注目されています。今回の成果を足がかりに、様々な精神神経疾患の原因究明につながることを期待されます。

本研究成果は、今週中に米国総合学術雑誌「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」（米国科学アカデミー紀要）オンライン版に掲載されます。

1. 研究の背景

私たちの脳には多くの神経細胞があり、それらはお互いにつながりネットワークを作って働いています。神経細胞には大きく分けて2種類あることが知られています。1つは、つながっている相手の神経細胞の働きを強めて活動を高める細胞（興奮性神経細胞）で、神経ネットワークの基本となる回路を作っています。もう1つは逆に相手の働きを弱めて活動を抑える細胞（抑制性神経細胞。GABA作動性神経細胞とも呼ばれます）で、ネットワークが正しく働くように調節する重要な役目をしています。脳の神経ネットワークがシステムとして正しく働くためには、これら興奮性神経細胞と抑制性神経細胞が脳内にバランスよく配置されることが大切です。

脳の中でも特に記憶や学習、情動等の高度な機能を担っている部分が大脳です。この大脳における興奮性神経細胞と抑制性神経細胞のバランスの異常が、統合失調症、自閉症、てんかん等の精神神経疾患と関係する可能性が近年注目されており、脳が出来上がる際に両者が適切に配置されることが重要とみなされています。

大脳が出来上がる胎生期において、神経細胞は脳の深部で誕生し、それらが様々な場所に移動することで大脳の形が作られます。特に抑制性神経細胞は、興奮性神経細胞と比べて移動する距離が長く、脳の中の広い領域に分布するため、各領域にバランスよく配置されるためには、抑制性神経細胞が自らの目的地を適切に選択して移動していくことが大切です。しかし、これまでその移動先を選択するメカニズムは分かっていませんでした。近年、脳の中の視床下部と呼ばれる部位の一部である視索前野が、大脳皮質や扁桃体に向かう抑制性神経細胞を産生することが報告されましたが、それらがどのような経路を通して移動していくのか、そして目的地として大脳皮質、扁桃体のどちらに向かうかが

どのように決まるのかは分かっていませんでした。

2. 研究の概要と成果

今回の研究では、子宮内胎児脳電気穿孔法（注4）を用いてマウスの視索前野に遺伝子導入し、そこで誕生する神経細胞を光らせて可視化することにより、神経細胞がどのように移動するかを観察しました。可視化された神経細胞は、細いルートを束になって連なるように移動し、将来扁桃体になる領域に向かって動いていくことを観察しました。さらに、その移動経路の途中の基底核原基（注5）と呼ばれる領域に入る辺りから、ぱらぱらと束から離れるようにして一部の神経細胞が移動方向を変えて大脳皮質に向かっていくことを発見しました（図1）。以前の本研究チームによる研究で、基底核原基の尾側から後ろに向かって移動する新しい細胞移動経路を発見し「尾側細胞移動経路」（注6）と命名して報告しましたが、今回見出した移動経路はこれを含むより大規模なものであり、尾側細胞移動経路を視索前野から大脳皮質・扁桃体に至る移動経路として定義し直しました。

尾側細胞移動経路の実際の観察写真

模式図

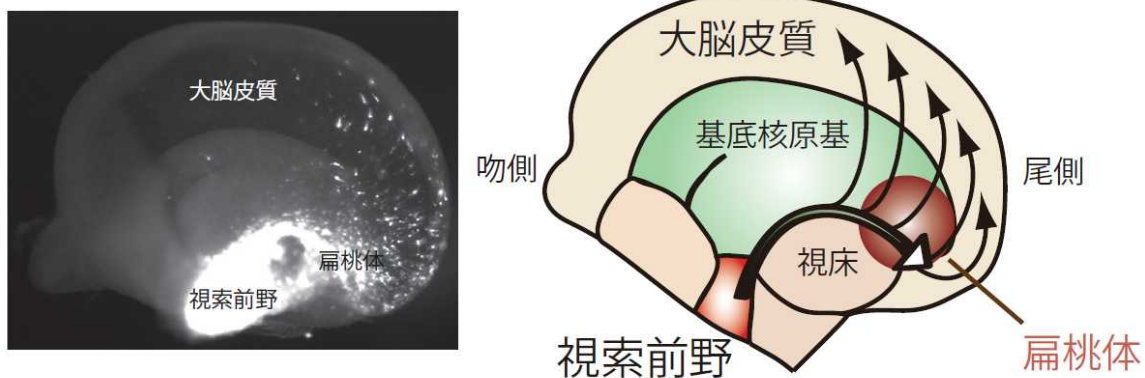


図1：抑制性神経細胞の一部は視床下部領域の一部である視索前野で誕生し、長い距離を扁桃体・大脳皮質に向かって移動していく。本研究では、視索前野由来の抑制性神経細胞が、図に示す特殊な移動経路を経て扁桃体・大脳皮質に至ることを発見した（尾側細胞移動経路）。左は実際に遺伝子導入をされた視索前野由来の細胞が移動している様子を内側から見た写真、右が模式図で白矢印が尾側細胞移動経路を示す。

さらに本研究では、尾側細胞移動経路に強く発現が認められる COUP-TFII という転写因子（DNA に結合して遺伝子の発現を制御する分子）に着目しました。COUP-TFII という分子は、扁桃体に移動した神経細胞には発現が強く認められましたが、大脳皮質に移動した神経細胞には発現がほとんど認められませんでした。このことから、COUP-TFII が視索前野由来の神経細胞を大脳皮質と扁桃体に振り分けるスイッチのような役割をしている可能性を想定し、検討しました。その結果、予想通り、子宮内胎児脳電気穿孔法を用いて COUP-TFII を過剰に発現させた神経細胞では大脳皮質に向かう神経細胞が明らかに減少し、扁桃体に向かう神経細胞が増えました。逆に COUP-TFII を減少させた神経細胞では大脳皮質に向かう神経細胞が明らかに多くなっていました。これらのことから、COUP-TFII が、視索前野に由来する抑制性神経細胞が大脳皮質に向かうか、扁桃体に向かうかの分子スイッチとなっていることが明らかになりました（図2）。また、この際、COUP-TFII によって発現が誘導されるニューロピリン-2 という受容体分子が、実際の主なスイッチ機能を担っていることも明らかにしました。

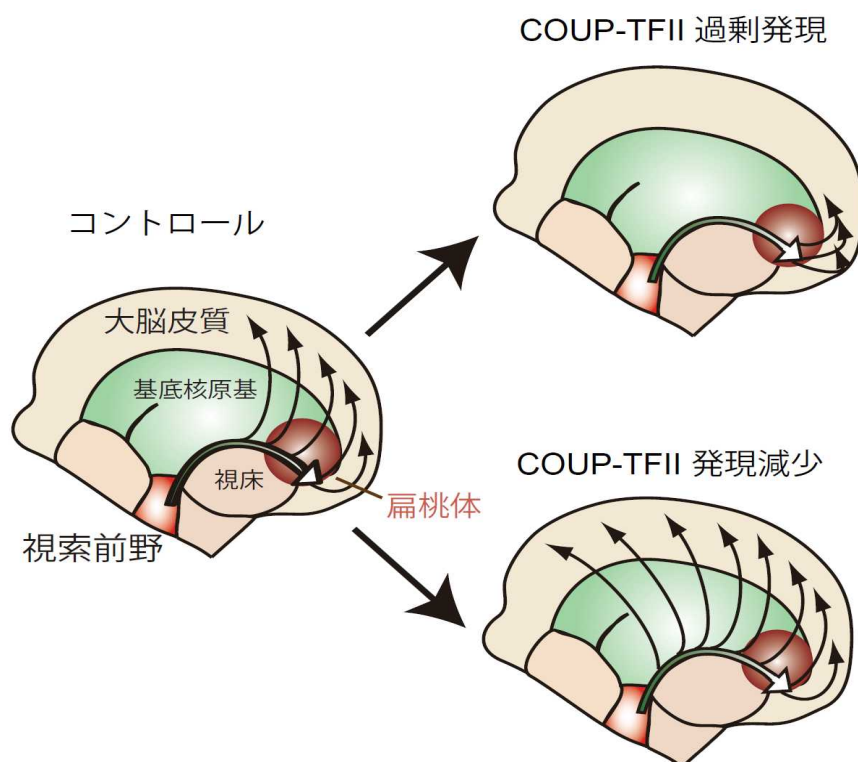


図 2：視索前野由来の抑制性神経細胞の移動が、COUP-TFII の発現の増加・減少によってどのように変わるのかを示した図。COUP-TFII の発現量が過剰になると視索前野由来の神経細胞のほとんどは扁桃体の方向に向かうようになる（右上）。それとは対照的に、COUP-TFII の発現量を減少させると、大脳皮質に向かう神経細胞が明らかに増えた（右下）。

3. 研究意義・今後の展開

今後の研究では、COUP-TFII の発現を切り替える最上流のスイッチを探索することにより、大脳皮質と扁桃体にどのようにして抑制性神経細胞が適切に振り分けられるかを解明できると期待されます。興奮性神経細胞と抑制性神経細胞のバランスの異常が統合失調症、自閉症、てんかん等の精神神経疾患と関連している可能性が注目されており、今回の研究で明らかになった大脳皮質と扁桃体への抑制性神経細胞の分配制御のしくみがこれらの疾患と関係している可能性を今後検討していくことが重要であると考えています。

4. 特記事項

本研究は、MEXT/JSPS 科研費（22111004, 25640039, 15H02355）、文部科学省科学技術試験研究委託事業 脳科学研究戦略推進プログラムなどの助成により行われました。

5. 論文について

タイトル（和訳）：

“The COUP-TFII/Neuropilin-2 is a molecular switch steering diencephalon-derived GABAergic neurons in the developing mouse brain ”

（COUP-TFII/Neuropilin-2 は、マウス発生期において間脳に由来する GABA 作動性神経細胞の移動方向を切りかえる分子スイッチとして働く）

著者名：金谷繁明、本田岳夫、荒巻道彦、林周宏、久保健一郎、石田真美、田中大介、川内健史、関根克敏、楠澤さやか、川崎能彦、平田たつみ、田畑秀典、Per Uhlén、仲嶋一範

掲載誌：「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」（米国科学アカデミー紀要）オンライン版

【用語解説】

(注1) 大脳皮質

大脳の表面にあり、思考、記憶、推理、知覚、運動などの高度な機能を司る部位。他の動物に比べてヒトで大きく発達することが特徴です。

(注2) 扁桃体

脳の側頭葉の奥にある構造で、情動などに関わることが知られています。

(注3) 特定の分子経路

遺伝子の発現を制御する分子を転写因子と呼びますが、その転写因子である COUP-TFII によって、ニューロピリン-2 と呼ばれる分子の遺伝子発現が誘導されます。本研究では、移動する抑制性神経細胞の目的地選択が、COUP-TFII 及びそれによって誘導されるニューロピリン-2 によって制御される（これらの発現が ON になるか OFF になるかで目的地が変わる）ことを見出しました。受容体であるニューロピリン-2 にセマフォリン 3F などの分子が結合してシグナルを伝えることにより、細胞の移動方向を調節していると考えられます。

(注4) 子宮内胎児脳電気穿孔法

当研究室において開発した、生体内遺伝子導入技術です (Tabata and Nakajima. *Neuroscience*, 103, 865-872 (2001))。妊娠マウスを麻酔した後に、子宮壁越しに胎児の脳に任意の遺伝子を任意の場所と時期に導入することができます。本研究では、技術的に難しい脳の深い部分へ遺伝子導入することに成功しました。

(注5) 基底核原基

胎生期に観察される隆起構造で、大脳皮質よりも脳の腹側に位置します。多くの抑制性神経細胞やオリゴデンドロサイトがこの領域で誕生します。今回の研究では、この基底核原基よりさらに前にある視索前野に由来する細胞を光らせて観察しました。

(注6) 尾側細胞移動経路

口に近い側を吻側（ふんそく）、その反対側を尾側（びそく）と呼びます。尾側に向かっていく細胞移動であることから、このように命名しました。

ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 解剖学教室
仲嶋 一範（なかじま かずのり）教授
TEL 03-5363-3743 FAX 03-5379-1977
Email:kazunori@keio.jp
<http://plaza.umin.ac.jp/~Nakajima/>

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課:吉岡、三船
〒160-8582 東京都新宿区信濃町3-5
TEL 03-5363-3611 FAX 03-5363-3612
E-mail:med-koho@adst.keio.ac.jp
<http://www.med.keio.ac.jp/>